

薬物および生理活性ペプチドの体内動態に基づく 薬物療法個別化への臨床的アプローチ

佐藤 雄己

Clinical approach to individualization of pharmacotherapy based on the kinetics of drugs and bioactive peptides in humans

Yuhki Sato

ABSTRACT

The use of a drug administration plan and therapeutic drug monitoring (TDM) based on pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD) analysis is important for the effective pharmacotherapy. Physiological functions, such as gastrointestinal motility and appetite are controlled by the immune system's coordination of nervous endocrine, specifically bioactive peptides such as ghrelin and motilin. Being able to indicate a relationship between the concentration of bioactive peptides in blood and an expression of efficacy and side effects by drugs may provide a biomarker predicting them. We focused on the use of beta-lactam agents, anti-MRSA agents, antitumor agents, and Kampo products and examined their efficacy in patients under special clinical conditions from the viewpoint of efficacy and safety. Our PK-PD analysis of the use of an administration plan to set an optimum blood level for beta-lactam agents or anti-MRSA drugs for patients with febrile neutropenia or critical illness confirmed the necessity of managing the optimal blood level. PK-PD analysis and TDM appears to be a useful tool in pharmacotherapy for developing a pharmacokinetic "individual difference" for "individualization therapy" under special clinical conditions. Since the plasma concentration of bioactive peptides reflect the digestive symptoms by antitumor agents, and clinical and pharmacological efficacy of Kampo medicines, measuring bioactive peptide levels appears to be useful for examining the new pharmacological effects and selecting appropriate medicines. A PK-PD analysis, TDM, and the kinetics of bioactive peptides utilizes the restrictive information that is obtained by a clinic to the maximum, and it allows coordination with the mission of the hospital pharmacist to provide adequate pharmacotherapy.

はじめに

近年の革新的な科学技術の進歩に伴い、薬物治療の標的となる分子が数多く同定され、その機能を制御する薬剤が臨床で広く活用されている。一方、国外とのドラッグラグの最小化は、エビデンスが十分とは言えないままに使用せざるを得ない状況を生み、薬物治療の最適化にはしばしば試行錯誤を要する。いくら臨床試験で科学的妥当性（統計学的有意性）を得ても、実臨床では一人として同じ患者はいない。患者間の違いに、臨床で働く薬剤師は常に問題を感じている。そこで、医療の場で活躍する薬剤師がそれぞれ独自の視点で見出した疑問点や問題点が出発点となり、基礎および臨床研究の知識と技術を集約して積み上げた研究成果を、再び臨床へと還元するという取り組みがみられるようになってきている。したがって、薬物治療の最前線に位置する薬剤師自身によるエビデンスの創出が求められている訳である。著者らはこれまで、実地診療における問題点・疑問点を出発点として、薬剤による個別化療法の確立を目標に、薬剤および生理活性ペプチドの生体内における微量定量法の開発、治療薬物モニタリング（TDM）、Pharmacokinetics-Pharmacodynamics（PK-PD）解析および生理活性ペプチド体内挙動解析手法を応用して薬効・病態を反映するバイオマーカーの探索および薬物療法の最適化・個別化を目指して研究を行ってきた。本総説ではそのうち抗感染症薬、抗がん剤および漢方方剤に関する研究の結果について報告する。

発熱性好中球減少症患者におけるグリコペプチド系薬の TDM による至適血中濃度の検討

感染症治療において、抗菌薬の TDM は薬物血中濃度から臨床効果や副作用を評価する手段となりうる^{1,2)}。抗菌薬を効果的に使用するためには、TDM を実施し、PK-PD 解析に基づく投与設計や血中濃度をモニタリングすることが重要である。しかしながら、血液濾過透析時や発熱性好中球減少症（Febrile Neutropenia; FN）等の特殊病態下の患者においては、基礎疾患や投与開始前後での全身状態の変化により、血中濃度の個体差が大きく、また、抗菌効果の指標となる起炎菌が特定されないため、PK-PD 理論に基づく血中濃度の評価や投与計画に難渋することも少なくない。著者らは、抗菌薬の中でも、カルバペネム系薬³⁾、グリコペプチド系薬^{4,5)}に着目し、特殊病態下の患者における有効性および安全性の観点からの TDM の有用性を検討してきた。

白血病・悪性リンパ腫・多発性骨髄腫などの血液悪性腫瘍（Hematologic malignancy; HM）治療は一部を除き、化学療法、放射線療法および造血幹細胞移植がほとんどを占める。抗悪性腫瘍薬の中には骨髄抑制を示すものが多く、また放射線治療の代表的な有害事象にも好中球減少・貧血などが存在する。好中球が減少した HM 患者では易感染性を呈し、発熱が高頻度で認められる⁶⁾。ここで好中球数が $< 500/\mu\text{L}$ 、または $< 1000/\mu\text{L}$ で 48 時間以内に $< 500/\mu\text{L}$ に減少すると予測される状態で生じた腋窩体温 37.5°C 以上の発熱は、FN と定義される⁶⁾。HM 患者が FN を発症すると急速に重症化し死に至る危険性が高いため、重症化を回避する目的で抗緑膿菌作用を有する広域スペクトルな抗菌薬による初期経験的治療が各種ガイドラインで推奨されている⁶⁾。FN は HM 患者で生じる頻度が高いが、上述したように HM 患者では感染症以外にも様々な理由で発熱することが知られており、発熱が長期間に及ぶ場合、漠然と抗菌薬による加療が続けられることが多い⁷⁾。

FN 患者に対して経験的治療を行う際、HM など高リスクで、血行動態が不安定であり、さらに耐性グラム陽性菌の関与が疑われる場合には、抗緑膿菌作用を持つ β ラクタム薬に抗

MRSA 薬を併用することが推奨されている。抗 MRSA 薬のうち、グリコペプチド系薬 (GPs) は、FN 患者に汎用され、バンコマイシン (VCM) およびテイコプラニン (TEIC) が含まれる。これらを有効かつ安全に使用するためには、TDM の実施が推奨されている。しかしながら、FN などの好中球減少患者においては、GPs の薬物動態に関する一定の見解は得られていない。著者は、HM における FN 患者への GPs の TDM の最適化を図る目的で至適血中濃度を検討した。本総説ではこのうち TEIC の結果について報告する。

TEIC は VCM に比較し、Post Antibiotic Effect を有し、腎障害ならびにレッドネック症候群などの副作用の発現率が低いなど、有用な特徴を有している⁸⁾。また、消失半減期が長く、投与開始後早期に血中濃度を有効域に到達させるためには、負荷投与が必要である⁹⁻¹¹⁾。現在までに、TEIC の至適 C_{min} は、投与開始後 4~6 日目で、15 $\mu\text{g/mL}$ 以上必要であり、また重症感染症などにおいては、20 $\mu\text{g/mL}$ が必要とされている⁹⁾。HM 患者において化学療法により FN が発症した場合に、グラム陽性菌感染症を想定して TEIC が投与されることがある。FN 発症時は、発熱等により循環動態が不安定であり⁸⁾、また多くの抗菌薬および抗真菌薬と併用されることから、HM 患者における FN 発症時の TEIC の至適 C_{min} を明らかにすることが必要である。著者らは、グラム陽性菌感染症 (疑いを含む) により FN を発症し、TEIC が投与された HM 患者 52 名における FN 発症時の TEIC の至適 C_{min} を、有効性および安全性の点から検討した⁵⁾。臨床効果に関連する説明因子を明らかにするために、独立因子として、患者背景、検査値および併用薬等によりロジスティック回帰分析を実施した。さらに、TEIC C_{min} の正確性を評価するため、ROC 曲線法により、有効性に対して、最も高い感度・特異度を示す TEIC C_{min} をカットオフ値として定義した。結果として、TEIC 有効群 (32 名) では、無効群 (20 名) に比較して、TEIC C_{min} (4~6 日目) が有意に高かった (Figure 1)。

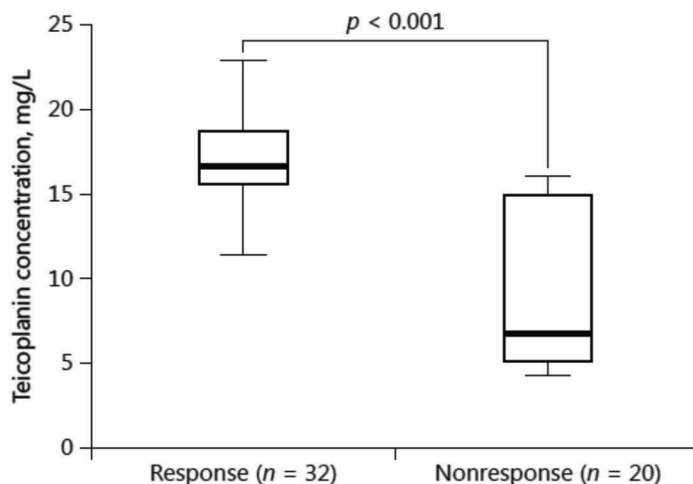


Figure 1. Initial trough concentration of teicoplanin in response (n = 32) and non-response (n=20) groups on the 4-6th day after administration

ロジスティック回帰分析を実行すると、有効性と関連する独立因子として TEIC C_{min} (4~6 日目) および治療内容が同定された。オッズ比はそれぞれ 1.54 (1.10-2.17) および 1.81

(1.27-11.87) であった。ROC 曲線法により、FN に対する TEIC の有効性に対する TEIC C_{min} のカットオフ値は 11.2 μ g/mL であった。

さらに患者 52 名について、肝機能障害 (AST 上昇) が 1 名に認められたが、一過性であり、TEIC C_{min} (4~6 日目) との関連性は認められなかった。ロジスティック回帰分析では、造血幹細胞移植を受けた患者に比較し、化学療法のみを受けた患者では、臨床効果が高い傾向であった。これには TEIC の薬物動態が好中球減少患者では変動し、健常者に比較して全身クリアランスが増加することや、造血幹細胞移植を受けた場合、患者の水バランスが不安定であり分布容積が増加することなどが、理由として挙げられる。HM 患者において、TEIC を使用した際に、他の抗菌薬と併用した際の相乗効果により、TEIC C_{min} (4~6 日目) を高濃度に維持することは不要であると推測されるが、著者らの今回の検討により、HM 患者の FN 発症時の有効性は、TEIC C_{min} (4~6 日目) に関連していることが明らかとなった。さらに ROC 曲線法を用いた検討において、有効性を示す TEIC C_{min} (4~6 日目) のカットオフ値の 11.2 μ g/mL 以上を目標として投与設計することが重要であることが示唆された。

集中治療患者におけるカルバペネム系抗菌薬の PK-PD 解析による至適投与法の検討

ドリペネム (以下 DRPM) はカルバペネム系抗菌薬の一種であり、時間依存的に効果を示すため、PK-PD パラメータの一つである菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 以上の濃度を持続する時間の割合 (Time above MIC) を考慮した投与が重要とされる¹²⁾。一方、集中治療が必要な急性腎不全や多臓器不全などの重症疾患患者では、感染症を合併する場合が多く、カルバペネム系薬がしばしば使用される。しかし実際に集中治療領域での DRPM の使用に対して、PK-PD に基づいた投与を評価した報告は少ないのが現状である。そこで著者は、DRPM が投与された集中治療を要する患者における %T>MIC を算出し、投与方法の妥当性を評価した。対象は大分大学病院集中治療部入院中の敗血症患者として、DRPM 初回投与前および投与後 1~8 時間の採血を行い、HPLC 法で血漿中 DRPM 濃度の測定を行った。PK 解析は Nandy ら¹³⁾ による 2-compartment model の母集団薬物動態パラメータを用い、ベイズ推定により、各症例における薬物動態パラメータを算出した。PK-PD 解析は、DRPM の腎機能別推奨投与量と算出した PK パラメータを基に、標準用量と高用量で投与を行い、かつ MIC 濃度 (μ g/mL) を 0.5, 1, 2, 4, 8, 16 と仮定した際の、各濃度における %T>MIC を算出した。算出した %T>MIC が 40% を超える最大の MIC を各症例のブレイクポイントとし¹⁴⁾、算出したブレイクポイントと、既報の尿路感染症患者を対象とした PK-PD ブレイクポイント¹⁵⁾ の比較を行い、DRPM の投与法の妥当性を評価した (Table 1)。

Table 1. Recommended dosage regimens of doripenem (DRPM) described in the Japanese package insert stratified by creatinine clearance (Ccr) (partial modification)

Stratification by creatinine clearance (mL/min)	Standard regimen of DRPM	Higher regimen of DRPM
60 \leq Ccr	500 mg q8h (1500 mg/d)	1000 mg q8h (3000 mg/d)
30 \leq Ccr<60	250 mg q8h (750 mg/d)	500 mg q8h (1500 mg/d)
Ccr<30	250 mg q12h (500 mg/d)	250 mg q8h (750 mg/d)

ベイズ推定後の DRPM の血中濃度シミュレーションの結果, Population PK パラメーターを使用した場合に比較し, 平均血中濃度が高い傾向であった (Figure 3). さらに実測値によるベイズ推定後の PK パラメータは, Population PK モデルにより算出した PK パラメータよりもクリアランス (CL) は低く, 分布容積 (V) は高かった (Table 2).

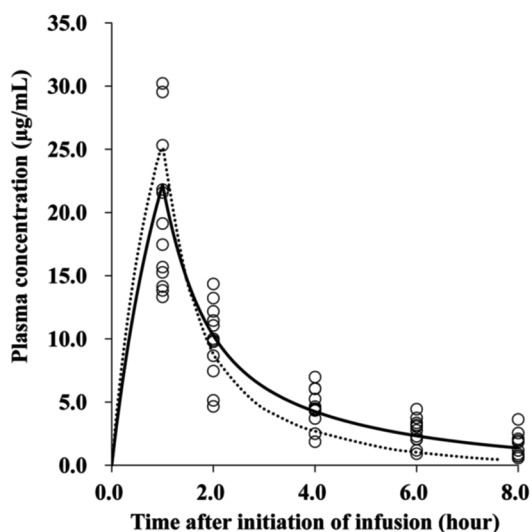


Figure 3. The mean individual plasma concentration profiles after bayesian estimation of doripenem and simulated population pharmacokinetic (PPK) Parameters

Table 2. Pharmacokinetic (PK) parameters averaged from individual data of 12 subjects based on population PK (PPK) model or after Bayesian estimation

PK parameter	Based on PPK model		Bayesian-estimated		p Value
	Mean±S.D.	Range	Mean±S.D.	Range	
CL (L/h)	10.8±3.6	4.7–17.6	9.0±3.1	4.9–15.1	0.036
V ₁ (L)	10.6±0.6	9.6–11.5	14.1±2.7	10.9–21.1	0.001
V ₂ (L)	5.2±1.0	3.4–6.9	10.6±6.6	2.0–21.3	0.013
Q (L/h)	4.0±0.4	3.4–4.6	5.8±1.82	2.2–8.2	0.007

対象患者全症例で MIC が 2 µg/mL 以下の菌に対して最大殺菌効果が期待できる %T>MIC40% 以上を達成していた. さらに過去に報告された PK-PD ブレイクポイントと比較して集中治療を有する患者での PK-PD ブレイクポイントは高く算出された (Table 3).

Table 3. The Pharmacokinetic-Pharmacodynamics (PK-PD) breakpoints for doripenem regimens in patients admitted to intensive care unit and PK-PD breakpoints in patient with urinary tract infection and prostatitis reported by Ikawa et al.¹⁵⁾ stratified by creatinine clearance

Stratification by creatinine clearance (mL/min)	Doripenem regimen	PK/PD breakpoint from this study	PK/PD breakpoint reported by Ikawa <i>et al.</i>
60≤Cr (8 patients)	Standard 500 mg q8h (1500 mg/d)	2	1
	High 1000 mg q8h (3000 mg/d)	4	2
30≤Cr<60 (3 patients)	Standard 250 mg q8h (750 mg/d)	1	1
	High 500 mg q8h (1500 mg/d)	2	2
Cr<30 (1 patient)	Standard 250 mg q12h (500 mg/d)	2	1
	High 250 mg q8h (750 mg/d)	2	2

以上のことから集中治療が必要な患者への DRPM の投与は、通常の腎機能別の用法用量で十分である可能性が示された。この理由として、集中治療領域における患者は急性腎不全や多臓器不全などの重症疾患を有する場合が多い。Cockcroft-Gault 式から得られるクレアチニンクリアランスでは真の腎機能を評価できず過大評価している可能性が示唆される。本検討では腎代替療法（CRRT）実施患者を対象から除外したため、CRRT 実施患者を含めた検討が今後必要である。

がん化学療法に伴う悪心・嘔吐発現と生理活性ペプチドの体内挙動

悪性腫瘍に対するがん化学療法時に高い頻度で発現する消化器症状、特に悪心・嘔吐（chemotherapy-induced nausea and vomiting: CINV）は治療を受ける患者にとって、大きな苦痛を感じる副作用のひとつである。CINV の発現に影響するリスク因子は、50 歳未満であること、女性、普段アルコール摂取がない、乗り物酔い、妊娠時の悪阻の経験、CINV の既往があること、副作用への不安があること、などが知られている¹⁶⁾。

近年、日本癌治療学会より「制吐薬適正使用ガイドライン」が刊行され、臨床においてがん化学療法時の制吐療法が標準化されつつある。CINV の分類としては、治療開始から 24 時間以内に起こる急性の CINV、治療開始から 24 時間以降に起こり 1-7 日間継続する遅発性の CINV、そして以前の化学療法でコントロール不良であった患者で抗がん剤投与前から起こる予期性の CINV がある。急性 CINV は 5-hydroxytryptamine (5-HT) の関与が大きく、遅発性 CINV は消化管運動に関連する substance P の関与が大きいといわれている¹⁷⁾。近年、CINV に対する新たな治療薬として、5-HT₃ 受容体拮抗薬であるパロノセトロンや neurokinin 1 受容体拮抗薬である（ホス）アプレピタントなどが本邦で使用されており、嘔吐に対して高い治療効果を示している。しかしながら、嘔吐よりも発現頻度も高く、また食欲不振や栄養低下を引き起こす悪心に対しては十分な治療効果が得られているとはいえず、他の制吐剤の追加やがん化学療法の延期を余儀なくされるケースも少なくない。CINV を予防あるいは治療するためには CINV を適切に評価することが必要であり、評価指標として肺炎マーカーであるプロカルシトニンや心不全の重症度を示す脳ナトリウム利尿ペプチドと同様に CINV の病態を定量的に評価できるバイオマーカーの開発が急務と考えられる。

消化管運動などの生理機能は、神経－内分泌－免疫系の協調のもとにコントロールされているが、その神経伝達物質として生理活性ペプチドが重要な役割を担っている。種々の生理

活性ペプチドが嘔吐反応および腸管蠕動運動反射に深く関与している¹⁸⁾。さらに CINV においては循環血中の生理活性ペプチド濃度に変化が起こることはよく知られている^{17, 19)}。種々の生理活性ペプチドが消化管機能を調節しているため、体液中の生理活性ペプチドの挙動を指標として薬効解析を行う場合には、関連する生理活性ペプチド類の体液中挙動についても同時評価が必要である。現在まで、CINV と生理活性ペプチド挙動との関連性について系統的に検討した報告はないことから、がん化学療法 (cisplatin+5-Fu) が施行された食道がん患者 (12 名) を対象として、がん化学療法に伴う CINV 発現と血漿中生理活性ペプチド濃度との関連性について検討した²⁰⁾。抗がん剤投与前、投与後 (3, 8 日目) の朝食 1 時間前に上腕静脈より採血し、血漿中 ghrelin, motilin, substance P, somatostatin, calcitonin gene-related peptide (CGRP) および vasoactive intestinal polypeptides (VIP) 濃度について著者らが開発した酵素免疫測定法により測定した²¹⁾。また血中白金濃度の測定は、ICP-MS 法にて行った。その結果、悪心 (+) 群 (5 名)、悪心 (-) (7 名) 群それぞれについて、抗がん剤投与後の生理活性ペプチドの血漿中濃度について比較した結果、がん化学療法後の血漿中 active ghrelin および motilin 濃度については、いずれも化学療法開始 3 日目に悪心 (+) 群が悪心 (-) 群に比較し低値を示していた (Table 4)。

Table 4. Bioactive peptide concentration and expression of nausea after the chemotherapy

		Esophageal patients(n=12)			
		nausea	before	Day 3	Day 8
peptides	Active ghrelin (fmol/ml)	before	Day 3	19.2±2.8*	46.4±20.2
		Day 3	Day 8	32.2±18.5	50.1±23.6
	Desacyl-ghrelin (fmol/ml)	Day 8	166.2±135.4	151.4±52.3	122.1±82.3
		-(n=7)	187.5±121.3	163.9±27.3	178.1±90.7
	A/T ratio (%)#	+(n=5)	27.0±10.1	19.2±4.6*	28.7±14.1
		-(n=7)	18.6±7.0	19.3±4.4	22.0±4.2
	Substance P (pg/ml)	+(n=5)	40.5±5.7	34.7±12.0	40.1±10.8
		-(n=7)	50.1±4.7	43.1±8.9	33.8±6.7
	Motilin (pg/ml)	+(n=5)	32.1±11.4**	23.5±4.8*	33.2±10.9
		-(n=7)	54.2±10.6	45.8±9.8	50.1±8.8
	CGRP (pg/ml)	+(n=5)	22.7±12.3	32.8±20.1	33.2±11.2
		-(n=7)	28.5±11.4	22.5±15.2	28.1±8.9
	Somatostatin (pg/ml)	+(n=5)	11.2±5.3	11.8±4.5	15.6±8.8
		-(n=7)	9.8±4.1	8.3±3.2	9.9±6.8
	VIP (pg/ml)	+(n=5)	6.5±3.3	5.4±3.3	4.3±2.1
		-(n=7)	5.5±2.1	5.8±1.1	5.8±3.4
CDDP	platinum (mg/ml)	+(n=5)	0	0.5±0.4	0.2±0.2
		-(n=7)	0	0.5±0.2	0.3±0.1

*P < 0.05 by one-way analysis of variance and Dunett's test

**P < 0.05 by one-way analysis of variance and Dunett's test

#active ghrelin/total ghrelin (A/T ratio) = active ghrelin/(active ghrelin + desacyl-ghrelin)

Ghrelin は空腹時に胃より分泌され、摂食を促進し、エネルギー消費を抑制してエネルギーバランスを保つように末梢より液性、神経性に脳内ヘシグナルが伝達される。Ghrelin は視床下部の摂食促進系のペプチドを刺激して、摂食を促進する。消化器系にも影響を及ぼし、特に胃酸分泌促進作用と胃排出促進作用を有している。これまで血漿中 ghrelin 濃度と食欲との関連性について多数の報告がなされている^{22, 23)}。ghrelin はアシル化の有無で active ghrelin と desacyl-ghrelin の二型に分けられるが、受容体に対して活性を持つのはアシル化修飾された active ghrelin のみである。Motilin は空腹期伝搬性運動群 (MMC) および胃内排出 (gastric emptying) に関与する生理活性ペプチドである²⁴⁾。本研究の結果のように、active ghrelin や motilin のような神経内分泌ペプチドに依存した胃腸管の運動性が低下し、その結果、悪心が引き起こされるものと考えられる。

漢方方剤の臨床効果と生理活性ペプチドの体内挙動

漢方医学における漢方方剤は世代を継いだ臨床経験に、疾病に対する新たな考え方を加えて、単純なものからより複雑なものへ段階的に発展したものと推測されている。この数種の生薬を組み合わせる用いることが、漢方方剤の1つの特色と考えられている。その理由として、①単独生薬の効果の増強または副作用の抑制、②生薬の相互作用による総合効果、が挙げられる。すなわち、漢方方剤の治療効果は、構成生薬個々の薬能の算術的加算でなく、それからは予見できない新たな複合効果を示すと考えられる²⁵⁾。このように漢方方剤は複雑な特徴を有するため、現在の漢方医学においても漢方方剤の異なる適応症や薬効については、そのほとんどが長年の治療経験の集積にのみ基づいており、西洋薬における薬物血中濃度のような薬効の定量的な指標は存在しない。

大建中湯は中国の古典である「金匱要略」を出典とし、山椒、乾姜、人參及び膠飴より成る漢方方剤である。大建中湯の主な適応疾患は過敏性腸症候群、鼓腸、腹膜癒着による腸管通過障害、尿路結石症、慢性腸炎及び腹膜炎などが挙げられる。上記の臨床効果に関する研究は多岐にわたり、その有効性を裏付ける成績が多数得られている。その臨床効果として、大建中湯が①外科領域における術後癒着性腸閉塞（イレウス）や麻痺性イレウスに対して有効であること、②過敏性腸症候群、クローン病に多発するイレウス及びパーキンソン症候群に伴う便秘という内科領域の疾患に対しても有効であることが報告されている^{26, 27)}。

大建中湯の薬理作用に関する研究も精力的にすすめられ、明らかになりつつある。現在まで上述した消化管機能異常に対し大建中湯が有効な作用機序として、①消化管運動亢進作用、②腸管血流量増加作用の2つが考えられている。①については、コリン作動性神経終末からの acetylcholine 放出促進作用、serotonin (5-HT₃) 受容体刺激作用²⁸⁻³⁰⁾、motilin 遊離作用³¹⁾が報告されている。②については、カプサイシン感受性知覚神経系に発現する vanilloid 受容体刺激による CGRP 放出作用や adrenomedullin 産生作用^{32, 33)}などが報告されている。一方、消化管粘膜には神経性粘膜防御機構のカプサイシン感受性知覚神経が存在する。その神経中には CGRP や tachykinin/substance P が含まれ、それぞれ粘膜血流の増大に関与することから、胃腸管粘膜の恒常性維持に重要である³⁴⁾。

このように、種々の生理活性ペプチドが消化管機能を調節しているため、消化管機能への漢方方剤の薬効が生理活性ペプチドに由来する可能性が考えられている。したがって、体液

中の生理活性ペプチドの挙動を指標として漢方方剤の薬効解析を行うことは、漢方方剤の効果を評価するうえで、有用なツールになる可能性が考えられる。

ところで、モルヒネは古くからがん性疼痛治療に汎用されるが、多くの副作用の発現が問題となる。なかでもモルヒネ誘発性便秘は、酸化マグネシウムやセンノサイドなどの治療薬では改善効果が不十分であり、患者に大きな苦痛をもたらしている。現在まで、モルヒネ誘発性消化管障害の病理学的メカニズムの詳細は明確ではないが、その発生機序として腸内容物排出時間の延長、内容物の粘稠度の増加、大腸の蠕動運動低下に伴う内容物通過時間の遅延、水分の過度の吸収促進・便の固化、肛門括約筋の緊張増加などが考えられている。腸管の蠕動運動反射には多くの生理活性ペプチドが協調しており、大建中湯の作用機序にも生理活性ペプチドが関与していることから、本剤のモルヒネ誘発性消化管障害への効果も期待される。これまで動物を対象とした検討により、大建中湯がモルヒネ誘発性の消化管通過障害を改善することが報告されている³⁵⁾。しかしながら、この報告以降、ヒトを対象とした報告は少なく、また大建中湯の作用と生理活性ペプチドとの関連及びその臨床効果についての十分な評価は行われていない状況にある。著者は、ヒト健常人における大建中湯投与後の生理活性ペプチド motilin, VIP, CGRP 及び substance P 濃度の血漿中濃度推移について検討し、大建中湯がこれらの生理活性ペプチド濃度に影響することを明らかにした (Table 5)。

Table 5. Total amount ($AUC_{0 \rightarrow 240min}$) of substance P-, CGRP-, and VIP released in plasma after the administration of daikenchuto to healthy volunteers with or without pirenzepine (75 mg) treatment

$AUC_{0 \rightarrow 240min}$ (pg min/ml)	Daikenchuto		Daikenchuto +Pirenzepine		Placebo	
	mean	± S.D.	mean	± S.D.	mean	± S.D.
motilin	21057.4	* ± 3017.4	11999.4	† ± 2482.6	16601.4	± 1406.5
VIP	2904.9	* ± 266.1	1785.5	† ± 548.1	2051.1	± 298.0
somatostatin	3018	± 1016.7	4307.4	† ± 1208.7	2288.4	± 512.1
CGRP	10363.1	* ± 5007.3	4155.9	± 1161.6	5831.3	± 1000.2
substance P	11001.6	* ± 4116.1	8972.6	± 2176.2	8341.4	± 1114.1

Mean±S.D. (n=10) * vs placebo group, † vs daikenchuto group (P<0.05)

この予備検討をもとにいくつかの生理活性ペプチドを候補として選定し、これら生理活性ペプチドの体内挙動と消化器症状および大建中湯の効果との関係を検討した。

対象はがん性疼痛に対してモルヒネ投与後に便秘を生じた 37～71 歳までの担癌患者 20 名を対象とした。また便秘への効果を大建中湯投与前と投与後 7 日目の GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) スコアを比較し評価した³⁶⁾。大建中湯投与開始前日の 15:00 に 10 ml の血液を前腕部静脈より採取し、大建中湯 (15.0 g/日) を 1 日 3 回に分けて食後 2 時間後 (14:00～14:30) に経口投与した。血液は投与 7 日目まで計 4 回 (0, 1, 3, 7 日目)、15:00 に前腕部静脈より 10 ml 採取した。得られた血液を用い著者らが開発した高感度酵

素免疫測定法を利用して血漿中生理活性ペプチド (motilin, VIP, CGRP 及び substance P) 濃度を測定した³⁷⁾。GSRS スコアによる評価で有効群 (n=13) と無効群 (n=7) に層別化し、血漿中生理活性ペプチド濃度の比較を行った。大建中湯投与前の血漿中 motilin 濃度は、両群ともに健常人の濃度より有意に低下していた。有効群においては、大建中湯投与後血漿中 motilin 濃度の有意な上昇が認められ、健常人レベルまで上昇していた (Figure 4)。

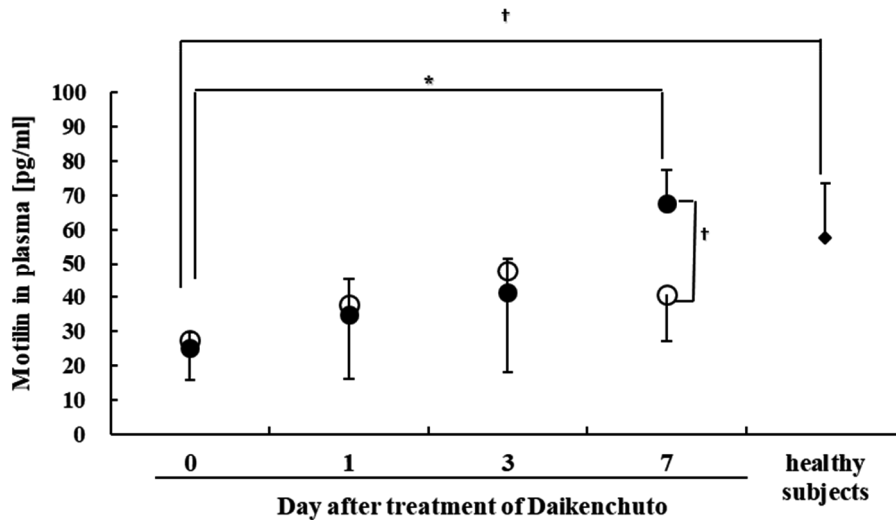


Figure 4 Changes in plasma motilin levels during 7 days after the beginning of daikenchuto administration for patients with morphine-induced constipation.

Each points shows responder group (n=13, ●), nonresponder group (n=7, ○), and healthy subjects (◆). *P < 0.05 shows significant different compared with before daikenchuto administration. †P < 0.05 shows significant different compared with healthy subjects.

Motilin は内在性の腸管ホルモンであり、摂食数時間後の胃腸運動のうち MMC を誘導し、胃腸管の協調的な蠕動運動に寄与している。これらの点を考慮すると、今回の検討において、大建中湯投与がこれらのペプチドの血漿中濃度を上昇させたことから、この漢方方剤が peristaltic reflex や MMC を亢進することにより、便秘などの排便障害に対し効果を示した可能性が考えられる。さらに、モルヒネ誘発性便秘患者のうち大建中湯有効群においては、血漿中 motilin が健常人における投与前濃度（正常値）まで上昇していたことから、motilin 濃度の上昇はモルヒネ誘発性便秘の改善効果と密接に関連していることが示された。以上より、消化管運動障害に有効とされる大建中湯を投与した時、motilin の濃度上昇が便秘患者における臨床効果とよく関連していた。すなわち、上記ペプチドが薬効を評価するうえで、有用な指標となる可能性が示された。

最後に

本総説に掲載した研究はこれまで著者が臨床薬剤師として経験した疑問点や問題点を解決するために自ら立案して実施したものである。本研究は実患者のみを対象としたものであり、作用機序の解明など基礎的検討が今後必要である。しかしながら、医療における我々薬剤師の使命は「科学的根拠に基づく最適な薬物治療の提供」である。本研究で得た知見は、臨床への還元が可能であり、医薬品のEBMに沿った適正使用と真の薬物療法の提供、確立に新たな視点を与えるものと考えられる。

謝辞 本研究の遂行にあたり終始御懇篤な御指導、御鞭撻を賜りました元大分大学医学部附属病院薬剤部長 武山正治教授、大分大学医学部附属病院薬剤部長 伊東弘樹教授、前大分大学医学部附属病院院長 門田淳一教授、大分大学医学部附属病院集中治療部 後藤孝治診療教授に心より深謝いたします。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

参考文献

- 1) Matsumoto K, Takesue Y, Ohmagari N, Mochizuki T, Mikamo H, Seki M, Takakura S, Tokimatsu I, Takahashi Y, Kasahara K, Okada K, Igarashi M, Kobayashi M, Hamada Y, Kimura M, Nishi Y, Tanigawara Y, Kimura T, *J Infect Chemother*, 2013, **19**, 365-380.
- 2) Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, *Am J Health Syst Pharm*, 2009, **66**, 82-98.
- 3) Tanaka R, Sato Y, Goto K, Yasuda N, Ohchi Y, Suzuki Y, Ueno T, Ito K, Kaneko T, Kroggi S, Nonoshita K, Itoh H, *Bio Pharm Bull*, 2017, **40**, 1226-1231.
- 4) Suzuki Y, Tokimatsu I, Morinaga Y, Sato Y, Takano K, Kohno K, Ogata M, Hiramatsu K, Itoh H, Kadota JI, *Clin Chimica Acta*, 2015, **440**, 183-187.
- 5) Sato Y, Hiramatsu K, Suzuki Y, Tanaka R, Kaneko T, Nonoshita K, Ogata M, Kadota JI, Itoh H, *Chemotherapy*, 2018, **63**, 29-34.
- 6) Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR, *Clin Infect Dis*, 2011, **52**, e56-e93.
- 7) Klastersky J, *Clin Infect Dis*, 2004, **39**, S32-37.
- 8) Lortholary O, Tod M, Rizzo N, Padoin C, Biard O, Casassus P, Guillemin L, Petitjean O, *Antimicrob Agents Chemother*, 1996, **40**, 1242-1247.
- 9) Svetitsky S, Leibovici L, Pual M, *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, **53**, 4069-4079.
- 10) Harding I, MacGowan AP, White LO, Darley ES, Reed V, *J Antimicrob Chemother*, 2000, **45**, 835-841.
- 11) Sato Y, Tokimatsu I, Suzuki Y, Itoh H, Hiramatsu K, Kadota JI, *Chemotherapy*, 2014, **60**, 274-278.
- 12) Tsuji M, Ishii Y, Ohno A, Miyazaki S, Yamaguchi K. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, **42**, 94-99.
- 13) Nandy P, Samtani MN, Lin R, *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, **54**, 2354-2359.

- 14) Aryun K, Banevicius MA, Nicolau DP, *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, **52**, 2497-2502.
- 15) Ikawa K, Morikawa N, Uehara S, *Int J Antimicrobial Agents*, 2009, **33**, 276-279.
- 16) Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J, *Ann Oncol*, 2006, **17**, 20-28.
- 17) Hesketh PJ, Van Belle S, Aapro M, *Eur J Cancer*, 2003, **39**, 1074-1080.
- 18) Sanger GJ, Broad J, Andrews PL, *Eur J Pharmacol*, 2013, **715**(1), 10-14.
- 19) Ejlskjaer N, Dimcevski G, Wo J, *Neurogastroentero Motil*, 2010, **22**, 1069-1078.
- 20) Sato Y, *Bio Clinica*, 2017, **32**(2), 74-78.
- 21) Sato Y, Katagiri F, Itoh H, Takeyama M. *Biol Pharm Bull*, 2005, **28**, 1757-1761.
- 22) Takeda H, Sadakane C, Hattori T, *Gastroenterology*, 2013, **134**, 2004-2013.
- 23) Matsuura T, Arai M, Yoshikawa M, *ISRN Gastroenterology*, 2013, 2013, 1-6.
- 24) Brown JC, Cook MA, Dryburgh JR. *Gastroenterology*, 1972, **53**, 401-404.
- 25) Ohya T, Usui Y, Arii S, Iwai T, Susumu T. *Am J Chin Med*, 2003, **31**, 129-135.
- 26) Itoh T, Yamakawa J, Mai M, Yamaguchi N, Kanda T. *J Int Med Res*, 2002, **30**, 428-432.
- 27) Iwai N, Kume Y, Kimura O, Ono S, Aoi S, Tsuda T, *Eur J Pediatr Surg*, 2007, **17**, 115-118.
- 28) Shibata C, Sasaki I, Naito H, Ueno T, Matsuno S, *Surgery*, 1999, **126**: 918-924.
- 29) Kurosawa S, *Gastroenterology*, 1997, **112**, A768.
- 30) Hayakawa T, Kase Y, Saito K, Hashimoto K, Ishige A, Komatsu Y, Sasaki H, *J Smooth Muscle Res*, 1999, **35**, 55-62.
- 31) Nagano T, Itoh H, Takeyama M, *Biol Pharm Bull*, 1999, **22**, 1131-1133.
- 32) Kono T, Kanematsu T, Kitajima M, *Surgery*, 2009, **146**, 837-840.
- 33) Kono T, Koseki T, Chiba S, Ebisawa Y, Chisato N, Iwamoto J, Kasai S, *J Surg Res*, 2008, **150**, 78-84.
- 34) Holzer P. *Pharmacol Rev*. 1991; **43**: 143-195.
- 35) Nakamura T, Sakai A, Isogami I, Noda K, Ueno K, Yano S. *Jpn J Pharmacol*, 2002, **88**, 217-221.
- 36) Gilise H, *Gastroenterol*. 1996, **31**, 1996, 14-17.
- 37) Sato Y, Itoh H, Takeyama M, *J Trad Med*, 2010, **26** (3) , 122-130